

# ДИНАМИКА ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ИММУНИТЕТА КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ BLV-ИНФЕКЦИИ

**КРАСНИКОВА Екатерина Сергеевна**, Мичуринский государственный аграрный университет

**КОЗЛОВ Сергей Васильевич**, Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова

**КРАСНИКОВ Александр Владимирович**, Мичуринский государственный аграрный университет

**БЕЛЯКОВА Анастасия Сергеевна**, Мичуринский государственный аграрный университет

**РАДИОНОВ Роман Владимирович**, Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова

*В статье представлен анализ динамики некоторых наиболее показательных маркеров гуморального иммунитета BLV-инфицированных крыс и их потомства. Полученные данные свидетельствуют о том, что у экспериментально инфицированных крыс иммунологическая реакция развивается преимущественно по принципу торможения, так как содержание IL-1RA значительно превышает данные контрольной группы (в 2 раза). Особенно это выражено у потомства крыс (в 4,7 раза) при относительно стабильном содержании IL-1β. У всех экспериментальных животных происходит активация системы комплемента по классическому пути: содержание фракции C4 увеличивается на 14–18 %. У BLV-инфицированных крыс в большем количестве, чем у животных контрольной группы, присутствуют протеолитические фрагменты комплемента C3a (14–17 %) и C5a (от 14 % и значительно больше), что свидетельствует о развитии аллергии и может быть маркером склонности опухолевых клеток к пролиферации. Результаты наших исследований создают предпосылки для дальнейшего использования лабораторных крыс при изучении иммуногенеза энзоотического лейкоза крупного рогатого скота.*

**Введение.** Эффективность иммунологических механизмов обусловлена скоординированным функционированием врожденного и приобретенного иммунитета. Скорость ответной реакции гуморального и клеточного компонентов врожденного иммунитета исчисляется секундами и минутами, адаптивная иммунная реакция проявляется не ранее 3 суток, так как требует предварительной активации врожденной. Иммунологическая реакция запускается при появлении в организме патоген-ассоциированных молекулярных паттернов, а также молекул, образующихся при повреждении или стрессе собственных клеток. Рецепторное распознавание этих молекул приводит к экспрессии цитокиновых генов, что обуславливает динамику гемопоэза, воспаления или канцерогенеза [3].

Система комплемента служит важнейшим элементом врожденного иммунитета и участвует в процессах, связанных с противодействием инфекционной патологии. Она представляет собой систему зимогенов, активированную в иерархическом протеолитическом каскаде и демонстрирующую множество эффектов, вплоть до инициализации перемещения стволовых клеток во время органогенеза [13]. Ее компоненты играют роль в патогенезе опухолей. В частности, C1q является ключевым регулятором образования ламеллоподий во время миграции раковых клеток и метастазирования [8]. Избыточная экспрессия регуляторного белка CD59 служит биомаркером неблагоприятного прогноза у пациентов с раком молочной железы [15], а повышенная концентрация C5a коррелирует с высоким метастатическим потенциалом при некоторых типах злокачественной пролиферации [6].

В отличие от локальных опухолевых процессов данные, касающиеся роли системы комплемента в лейкогенезе, в научной литературе представлены сла-

бо. Существует мнение, что ретровирусы, к семейству которых относят возбудителя гемобластозов крупного рогатого скота (*Bovine leukemia virus – BLV*), поддерживают сложный баланс активации и регуляции компонентов комплемента для обеспечения максимальной инфекции без лизиса клетки-хозяина [12].

Цитокины, несмотря на то, что они являются факторами приобретенного гуморального иммунитета, не обладают специфичностью по отношению к антигенам и служат медиаторами межклеточных коммуникаций при иммунном ответе, гемопоэзе и воспалении. Воздействие на любое звено в многоуровневых взаимосвязях цитокинов приводит к нарушению баланса системы и отражается на ее функционировании [3]. С одной стороны, цитокины могут служить ростовым фактором при канцерогенезе, а в ряде случаев опухолевые клетки сами продуцируют аутокринные факторы роста. С другой стороны, цитокины, такие как IL-2, интерфероны и факторы некроза опухоли служат важными противоопухолевыми факторами, индуцируя апоптоз раковых клеток или усиливая противоопухолевую активность макрофагов и естественных киллеров, стимулируя функцию цитотоксических Т-лимфоцитов. По некоторым данным, во время прогрессирования заболевания у BLV-инфицированного скота иммунный ответ со стороны Т-лимфоцитов (Th1 фракции), включая продукцию гамма интерферонов (IFN-γ) и фактора некроза опухоли (TNF-α), нарушается [7, 10].

Таким образом, тематика иммуногенеза при злокачественных процессах, в том числе при BLV-инфекции, является весьма актуальной и малоизученной. Связано это с тем, что исследования на естественных хозяевах данного патогена являются высокотратными, как с материальной точки зрения, так и во временном аспекте. Кроме того, создание условий, максимально приближенных к



идеальным, представляет значительные трудности при долговременном содержании крупных животных. Для преодоления этих сложностей исследователи прибегают к *in vitro* культивированию лимфоцитов периферической крови BLV-инфицированного крупного рогатого скота [11], молекулярному анализу генетических детерминант цитокиновой экспрессии [16], ультрамикроскопическим исследованиям инфицированных лимфоцитов [1, 17], микроспектральному анализу иммунокомпетентных клеток [2]. Мы предлагаем в качестве лабораторной модели использовать белых крыс линии Wistar, которые уже зарекомендовали себя как адекватный биологический объект для решения подобных задач [14].

Цель наших исследований – изучение динамики некоторых гуморальных факторов врожденного и приобретенного иммунитета у лабораторных крыс с экспериментальной BLV-инфекцией.

**Методика исследований.** В качестве объекта исследования были использованы 6-месячные белые лабораторные крысы линии Wistar. Животных разделили на 2 равноценные группы по принципу аналогов. Крыс содержали в стандартных клетках группами по 2–3 самки на 1 самца, на полноценном гранулированном корме ООО МЭСТ (ГОСТ Р 50258-92), при свободном доступе к воде. Потомство крыс (F1) содержали совместно с матерями и исследовали двукратно в возрасте 3 и 6 месяцев.

Для приготовления инфицирующей субстанции свежеполученную стабилизированную кровь BLV-инфицированных коров центрифугировали для выделения фракции агранулоцитов в стерильных условиях. Затем фракцию белых клеток крови разбавляли стерильным физиологическим раствором по стандарту мутности МакФарланда 0,5.

Инфекцию экспериментальной группы лабораторных крыс ( $n = 20$ ) осуществляли путем двукратного внутривенного введения 0,5 мл стерильной взвеси лимфоцитов BLV-инфицированного крупного рогатого скота с интервалом в 1 неделю. Животным контрольной группы ( $n = 10$ ) вводили стерильный физиологический раствор по той же схеме. BLV-инфекцию у крыс подтверждали методом полимеразной цепной реакции с использованием набора «Лейкоз» (ИнтерЛабСервис,

Россия) на оборудовании BioRad (США) через 2 недели после первого инфицирования, а у потомства (F1) непосредственно перед исследованием иммунного статуса.

Через 3 и 6 месяцев с начала эксперимента у животных осуществляли забор крови из латеральной хвостовой вены. Сыворотку крови исследовали методом иммуноферментного анализа (ИФА) с тест-системами фирмы «Цитокин» (Россия) на оборудовании Thermo Fisher Scientific (США).

Полученные результаты подвергали статистической обработке с использованием программного обеспечения Statistica 8.0 путем определения средней арифметической ( $M$ ) и ошибки средней арифметической ( $m$ ), отличия между группами считали статистически достоверными при  $P \leq 0,05$ .

**Результаты исследований.** При сравнительном анализе данных иммунологических исследований эталонными считали значения показателей контрольных групп животных. Динамика содержания исследуемых гуморальных факторов иммунитета в сыворотке крови крыс и их потомства опытной и контрольной групп приведена в табл. 1, 2.

Из табл. 1 следует, что не все данные, полученные в экспериментальной группе, имели достоверные отличия от контроля. Что касается группы интерлейкинов, то содержание IL-1 $\beta$  у животных опытной группы было на 19 и 22 % выше, чем в контроле, при первом и втором исследовании, соответственно. Содержание же антагониста IL-1 $\beta$ , IL-1Ra отличалось более выраженной динамикой. В опытной группе животных содержание IL-1Ra было в 2,0 и 1,8 раза выше, чем в контроле, при первом и втором исследовании соответственно. Это может являться маркером иммуносупрессии у крыс с BLV-инфекцией, так как IL-1Ra имеет сродство к рецепторам IL-1 $\beta$  на иммунокомпетентных клетках, но в отличие от него не обладает провоспалительной активностью. Динамика IL-1Ra показала, что к окончанию эксперимента иммуносупрессия несколько ослабевала, так как содержание IL-1Ra снижалось в 1,3 раза на фоне увеличения IL-1 $\beta$ .

Содержание фракции C3 системы комплемента не имело достоверных отличий у животных опытной и контрольной групп в отличие от фракции C4 компонен-

Таблица 1

Данные иммунологических исследований взрослых крыс

Показатель	Группа животных / возраст			
	опыт / 9 месяцев	контроль / 9 месяцев	опыт / 12 месяцев	контроль / 12 месяцев
IL-1 $\beta$ , пкг/мл	0,105 $\pm$ 0,011*	0,088 $\pm$ 0,009	0,100 $\pm$ 0,011*	0,082 $\pm$ 0,008
IL-1Ra, мкг/мл	0,653 $\pm$ 0,072*	0,320 $\pm$ 0,026	0,496 $\pm$ 0,051*	0,281 $\pm$ 0,029
C3, нг/мл	0,050 $\pm$ 0,006	0,049 $\pm$ 0,005	0,051 $\pm$ 0,005	0,052 $\pm$ 0,004
C4, нг/мл	0,364 $\pm$ 0,029*	0,308 $\pm$ 0,003	0,272 $\pm$ 0,031*	0,312 $\pm$ 0,003
C3a, нг/мл	0,071 $\pm$ 0,008	0,065 $\pm$ 0,005	0,082 $\pm$ 0,010*	0,072 $\pm$ 0,007
C5a, нг/мл	0,245 $\pm$ 0,003*	0,092 $\pm$ 0,011	0,613 $\pm$ 0,059*	0,087 $\pm$ 0,013

Примечание: \* достоверные отличия значений опытной группы от контроля ( $P \leq 0,05$ ), здесь и далее.

Таблица 2

Данные иммунологических исследований потомства крыс

Показатель	Группа животных / возраст			
	F1 опыт / 3 месяца	F1 контроль / 3 месяца	F1 опыт / 6 месяцев	F1 контроль / 6 месяцев
IL-1 $\beta$ , пкг/мл	0,091 $\pm$ 0,011	0,087 $\pm$ 0,008	0,097 $\pm$ 0,011	0,089 $\pm$ 0,009
IL-1Ra, мкг/мл	0,464 $\pm$ 0,042*	0,169 $\pm$ 0,015	0,806 $\pm$ 0,082*	0,172 $\pm$ 0,018
C3, нг/мл	0,047 $\pm$ 0,004	0,050 $\pm$ 0,005	0,049 $\pm$ 0,005	0,052 $\pm$ 0,004
C4, нг/мл	0,279 $\pm$ 0,031	0,306 $\pm$ 0,009	0,359 $\pm$ 0,038*	0,309 $\pm$ 0,011
C3a, нг/мл	0,076 $\pm$ 0,007*	0,066 $\pm$ 0,007	0,075 $\pm$ 0,009*	0,064 $\pm$ 0,006
C5a, нг/мл	0,122 $\pm$ 0,011*	0,106 $\pm$ 0,009	0,131 $\pm$ 0,059*	0,112 $\pm$ 0,011





та, которая характеризовалась выраженной динамикой в эксперименте. Содержание компонента комплемента C4 при первом исследовании сыворотки крови у животных опытной группы было на 18 % выше, чем в контроле. Затем снижение этой фракции в динамике эксперимента на 34 % привело к тому, что через 6 месяцев с момента заражения содержание фракции C4 было на 15 % меньше, чем в контроле. Белки C3 и C4 являются факторами острой фазы воспаления, активирующими иммунную реакцию по альтернативному (C3 и C4) либо классическому (C4) путям. При этом компонент C4 характеризуется тем, что участвует в нейтрализации вирусов. Полученные нами данные могут свидетельствовать о том, что в момент заражения и развития виремии происходила активация врожденного противовирусного иммунитета крыс, вызванная, вероятно, специфическим антителообразованием. После этого инфекция переходила в латентную фазу с элиминацией внеклеточного вируса. Однако низкий титр C3 компонента может быть маркером низкой эффективности фагоцитоза при данной инфекции.

Содержание фрагмента протеолиза компонента системы комплемента C3 в начале эксперимента не имело достоверных отличий у животных опытной и контрольной групп, однако к окончанию эксперимента C3а обнаруживался у крыс опытной группы в большем количестве, чем в контрольной группе (на 14 %). В динамике продукта протеолиза C5 компонента системы комплемента присутствует более выраженная прогрессия. Содержание C5а фракции в сыворотке крови опытной группы животных уже на момент первого исследования было в 2,7 раза выше, чем в контроле. За 3 месяца наблюдения оно увеличилось еще в 2,5 раза и на момент окончания эксперимента превышало показатели контроля в 7 раз. Протеолитические фрагменты белков комплемента C3а и C5а являются мощными анафилотоксинами. Увеличение их титра является маркером аллергической реакции.

Как следует из данных, представленных в табл. 2, содержание IL-1β у потомства инфицированных крыс, хотя несколько и возрастало в динамике эксперимента, не имело достоверных отличий от контроля. Динамика же его антагониста IL-1Ra была резко положительной: уже на первом этапе исследования содержание ингибитора превышало в 2,7 раза содержание промотора воспалительной реакции; при втором исследовании показатель IL-1Ra возрос в 1,7 раза, превышая значения контрольной группы уже в 4,7 раза. Это позволяет говорить о прогрессирующей иммунной супрессии у потомства BLV-инфицированных крыс.

Динамика компонента C4 системы комплемента у потомства инфицированных крыс носила несколько иной характер, чем у их родителей: его титр не снижался, а, напротив, возрастал с течением времени на 14 % по сравнению с контролем и на 29 % в динамике эксперимента. Активация классического пути системы комплемента свидетельствует о процессе антителообразования в организме животных. При этом содержание C3 компонента не имело достоверных отличий от контроля, что может быть маркером низкой эффективности фагоцитоза.

Значения показателей протеолитических фрагментов C3а и C5а синхронно были выше в экспериментальной группе животных на 15 и 17 % в динамике эксперимента. Это может быть маркером стойкого аллергического состояния у потомства BLV-инфицированных крыс.

Полученные нами данные относительно иммунологического дисбаланса при лейкозе находятся в определенной корреляции с результатами исследований

иммунологического статуса при BLV-инфекции, представленные в литературных источниках. В частности, М.С. Frie, Р.М. Coussens установили, что в лимфоцитах инфицированных животных снижается продукция IL-2, IL-4, IL-10 и FNOα на фоне увеличения образования IL-12p40 и значительного роста IL-6 [11]. S. Konnai et al. при анализе таких показателей иммунной регуляции, как экспрессия IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12p40 и IFN-γ митоген-стимулированными лимфоцитами крови, выделенными от BLV-инфицированного крупного рогатого скота, показали, что у животных с алейкемичной формой заболевания средний уровень экспрессии IFN-γ и IL-12 значительно выше по сравнению с животными с персистентным лимфоцитозом, в то время как существенных различий в экспрессии IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6 и IL-10 не наблюдалось [16].

Результаты наших исследований совпадают с данными А. Abdelbaset-Ismail et al.: у пациентов с лейкемией / лимфомой происходит активация системы комплемента и высвобождение фрагментов расщепления C3 и C5, следствием чего является повышение подвижности злокачественных клеток и их экспансия в инфицированном организме [12]. Этот факт представляет собой угрозу злокачественной пролиферации, так как повышенная концентрация C5а коррелирует с высоким метастатическим потенциалом при немелкоклеточном раке легкого, носоглоточной карциноме, почечной карциноме и раке яичников [5]. Эти эффекты связаны с взаимодействием C5а с рецептором C5aR, экспрессируемым на опухолевых клетках, что стимулирует рост опухоли и метастазирование [9].

Наши исследования показали, что у потомства BLV-инфицированных животных иммунологические изменения характеризуются ярко выраженными признаками иммунной супрессии и умеренным, но стойким присутствием аллергических маркеров. У родительского поголовья иммуносупрессия носит частично компенсаторный характер, однако имеются предпосылки развития выраженной аллергической реакции. Можно предположить, что встреча с возбудителем во внутриутробном и неонатальном периодах приводит к возникновению своего рода иммунной толерантности к возбудителю, а модифицированные вирусом клетки стимулируют выработку в лимфоцитах именно тех медиаторов, которые способствуют пролиферации опухолевых клеток и экспансии provirus в зараженном организме.

Лейкозная инфекция у крупного рогатого скота характеризуется циклическим течением, периоды усиления и торможения иммунного ответа сменяют друг друга [4]. То же мы наблюдаем в и организме инфицированных вирусом энзоотического лейкоза крыс.

**Заключение.** Нами получены принципиально новые сведения, позволяющие дать оценку динамике иммунного статуса при BLV-инфекции у животных и коррелирующие с мнением отечественных и зарубежных исследователей. Анализ полученных данных показал, что развитие BLV-инфекции у лабораторных крыс линии Wistar сопровождается активацией классического пути иммунной реакции, детерминированного в большей мере C4 компонентом комплемента. При этом процессы торможения преобладают в иммуногенезе, особенно это выражено у потомства инфицированных крыс.

Лейкозная инфекция у крыс линии Wistar характеризуется иммунобиологическими процессами, приводящими к изменению нормальной иммунной реактивности организма с развитием стойкого аллергического



состояния. Выявленные нами гуморальные маркеры иммунитета указывают на то, что BLV-инфицированные лабораторные крысы имеют тенденцию к злокачественной пролиферации гемобластных клеток.

В связи с тем, что BLV-инфекция у лабораторных крыс сопровождается гуморальными изменениями, характерными для энзоотического лейкоза крупного рогатого скота, мы можем рекомендовать данную биологическую модель для *in vivo* изучения иммунопатологии при лейкозе. Полученные нами данные создают предпосылки для дальнейшего изучения гуморальных факторов иммунитета при BLV-инфекции с использованием лабораторных крыс в качестве биологической модели.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Изучение влияния FIV и FeLV-инфекции на биометрические характеристики лимфоцитов кошек / Е.С. Красникова [и др.] // Аграрный научный журнал. – 2016. – № 11. – С. 21–24.
2. Использование микроспектрального анализа для оценки морфофункционального статуса иммунокомпетентных клеток при ретровирусных заболеваниях крупного рогатого скота / А.В. Красников [и др.] // Аграрный вестник Урала. – 2020. – № 06(197). – С. 58–65.
3. Особенности механизма иммунной системы крупного рогатого скота (обзор литературы) / Д.А. Артемьев [и др.] // Научная жизнь. – 2019. – Т. 14. – № 6 (94). – С. 975–982.
4. Смирнов П.Н. Хронобиологические исследования патологического процесса при лейкозе жвачных // Инновации и продовольственная безопасность. – 2016. – № 4 (14). – С. 7–14.
5. Activation of the complement cascade enhances motility of leukemic cells by downregulating expression of HO-1 / A Abdelbaset-Ismail [et al.] // Leukemia. 2017 Feb; 31(2): 446–458. Anaphylatoxin C5a creates a favorable microenvironment for lung cancer progression / L. Corrales [et al.] // J Immunol., 2012, No. 189(9), P. 4674–4683.
6. Bovine leukemia virus reduces anti-viral cytokine activities and NK cytotoxicity by inducing TGF- $\beta$  secretion from regulatory T cells / K. Ohira [et al.] // Immun Inflamm Dis, 2016. No. 4(1), P. 52–63.
7. Cell-surface receptor for complement component C1q (gC1qR) is a key regulator for lamellipodia formation and cancer metastasis / K.B. Kim [et al.] // J. Biol Chem., 2011, No. 286(26), P. 23093–23101.
8. Complement c5a receptor facilitates cancer metastasis by altering T-cell responses in the metastatic niche / S.K. Vadrevu [et al.] // Cancer Res., 2014. No., 74(13), P. 3454–3465.
9. Cooperation of PD-1 and LAG-3 in the exhaustion of CD4+ and CD8+ T cells during bovine leukemia virus infection / T. Okagawa [et al.] // Vet Res., 2018, No. 49, P. 50.
10. Frie M.C., Coussens P.M. Bovine leukemia virus: a major silent threat to proper immune responses in cattle // Vet Immunol Immunopathol., 2015, No. 163(3–4), P. 103–114.

11. Review Complement and antibodies: a dangerous liaison in HIV infection? / H. Stoiber [et al.] // Vaccine., 2008, No. 8, P. 179–185.

12. Schraufstatter I.U., Khaldoyanidi S.K., DiScipio R.G. Review Complement activation in the context of stem cells and tissue repair // World J Stem Cells., 2015, No. 7(8), P. 1090–1108.

13. The hematobiochemical status of Wistar rat line under the bovine leukemia virus experimental infection / E.S. Krasnikova [et al.] // Veterinary World, 2019, T. 12, No. 3, P. 382–388.

14. The membrane complement regulatory protein CD59 promotes tumor growth and predicts poor prognosis in breast cancer / Q. Ouyang [et al.] // Int J Oncol., 2016, No. 48(5), P. 2015–2024.

15. The rapid quantitative analysis of bovine cytokine genes by real-time RT-PCR / S. Konna [et al.] // Vet. Microbiol., 2003, No. 94, P. 283–294.

16. The study of the structural features of the lymphocytes from cattle with and without retroviral infection using atomic force microscopy / D.A. Artemev [et al.] // Progress in Biomedical Optics and Imaging -Proceedings of SPIE, Saratov, 2018, P. 107–160.

**Красникова Екатерина Сергеевна**, д-р вет. наук, проф. кафедры «Зоотехния и ветеринария», Мичуринский государственный аграрный университет. Россия.

393760, Тамбовская обл., г. Мичуринск, ул. Интернациональная, 101.

Тел.: (47545) 3-88-01.

**Козлов Сергей Васильевич**, д-р вет. наук, проф. кафедры «Болезни животных и ветеринарно-санитарная экспертиза», Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова. Россия.

410005, г. Саратов, ул. Соколова, 335.

Тел.: (8452) 69-25-32.

**Красников Александр Владимирович**, д-р вет. наук, доцент, зав. кафедрой «Зоотехния и ветеринария», Мичуринский государственный аграрный университет. Россия.

**Белякова Анастасия Сергеевна**, аспирант кафедры «Зоотехния и ветеринария», Мичуринский государственный аграрный университет. Россия.

393760, Тамбовская обл., г. Мичуринск, ул. Интернациональная, 101.

Тел.: (47545) 3-88-01.

**Радионов Роман Владимирович**, канд. вет. наук, ассистент кафедры «Болезни животных и ветеринарно-санитарная экспертиза», Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова. Россия.

410005, г. Саратов, ул. Соколова, 335.

Тел.: (8452) 69-25-32.

**Ключевые слова:** крысы линии Wistar; энзоотический лейкоз; крупный рогатый скот; экспериментальная инфекция; Bovine leukemia virus; гуморальные факторы иммунитета; система комплемента.

#### DYNAMICS OF HUMORAL IMMUNITY FACTORS IN RATS UNDER EXPERIMENTAL BLV INFECTION

**Krasnikova Ekaterina Sergeevna**, Doctor of Veterinary Sciences, Professor of the chair "Zootechnics and Veterinary medicine", Michurinsk State Agrarian University, Russia

**Kozlov Sergey Vasylyevich**, Doctor of Veterinary Sciences, Professor of the chair "Animal Diseases and Veterinarian and Sanitarian Expertise", Saratov State Agrarian University named after N.I. Vavilov. Russia.

**Krasnikov Aleksandr Vladimirovich**, Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Head of the chair "Zootechnics and Veterinary medicine", Michurinsk State Agrarian University. Russia.

**Belyakova Anastasia Sergeevna**, Post-Graduate Student of the chair "Zootechnics and Veterinary medicine", Michurinsk State Agrarian University. Russia.

**Radionov Roman Vladimirovich**, Candidate of Veterinary Sciences, Assistant of the chair "Animal Diseases and Veterinarian and Sanitarian Expertise", Saratov State Agrarian University named after N.I. Vavilov. Russia.

**Keywords:** Wistar line rats; enzootic leukemia; cattle; experimental infection; bovine leukemia virus; humoral immunity factors; complement system.

*The dynamics of the most indicative markers of humoral immunity of BLV-infected rats and their offspring are presented in the article. The obtained data indicate that in experimentally infected rats, the immunological reaction develops mainly according to the inhibition principle. The IL-1RA content significantly exceeds the control group data (2 times), this is especially pronounced in the rats offspring (4.7 times), with a relatively stable IL-1 $\beta$  content. In all experimental animals, the complement system is activated along the classical path: C4 fraction content increases by 14–18%. In BLV-infected rats, proteolytic complement fragments predominate: C3a (14–17%) and C5a (from 14% to 7 times) compared with the control group. It indicates the development of allergy and may be a marker of the tendency of tumor cells to proliferate. The results of our research create the prerequisites for the further use of laboratory rats in the study of immunogenesis of enzootic leukemia in cattle.*

